Revista Médica de Panamá - Digitalizado por Infomedic International - www.RevistasMedicas.org - Derechos reservados.

Informe de Caso

Nuevo caso de rickettsiosis humana en Panamá, a partir de evidencia serológica y clínica

Juan De Lucas*, Eira García*, Gleydis García, Angélica Castro**, Cirilo Lyons**, Sergio E. Bermúdez C.****

Palabras clave:
Rickettsiosis, serología, áreas silvestres, Panamá.

Key words:
Rickettsiosis, serology, wild area, Panama

**Médicos del Hospital Santo Tomás. ** Investigadores del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud.*

Correspondencia a
Juan De Lucas
juanchodelucas@yahoo.com
Tel.: 507 6232-2056.
y Sergio E. Bermúdez
bermudezsec@gmail.com,
sbermúdez@gorgas.gob.pa
Tel.: 507 527 4894

Resumen

Se reporta un nuevo caso de rickettsiosis. La paciente laboraba como investigadora en una zona silvestre del área del canal de Panamá. El vínculo epidemiológico, con el antecedente de picaduras por garrapatas, facilitó el diagnóstico, el cual se corroboró por medio de serología, utilizando anticuerpos aislados a partir de cepas de Se observó seroconversión IgM e IgG contra *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas, en muestras tomadas a los 10 días de inicio de los síntomas y a los 24 días. Paralelamente se hizo una visita a la casa de la afectada, con el fin de descartar un origen doméstico de la infección y conocer si otros familiares tenían o habían presentado síntomas similares. Al perro de la paciente se le extrajeron muestras (ectoparásitos y sangre), que fueron analizadas por métodos moleculares y serológicos. No se encontraron evidencias de infección en el perro y no se dieron otros casos similares en la familia. Estos hallazgos sugieren que la transmisión se originó en el bosque donde laboraba la afectada, lo que haría posible que sea el primer caso de fiebre manchada dentro de un área silvestre de Panamá.

Abstract

We are informing of a new case of rickettsiosis. The patient was an investigator in the woods of the Panama Canal area. This condition, and the fact that she had been bitten by ticks, made the diagnosis easier. This was confirmed by serology, using antibodies isolated from cultures strains of *Rickettsia rickettsii* y *Rickettsia amblyommii*. We observed serum conversion IgM and IgG against *Rickettsia* of the group of the spotted fever in samples taken at 10 and 24 days after the initial symptoms. At the same time, we visited the home of the patient, in order to out rule a domestic origin of the infection and to find out if other members of the family had, at the present or in the past, similar symptoms. Samples were taken from the patient´s dog (blood and ectoparasites). These samples were analyzed by molecular and serological methods. We did not find evidences of infection in the dog and no other similar cases were found in the family.

The findings suggest that the patient's infection came from the Woods where she was working and that this is the first case of spotted fever acquired in a wild area in Panama.

Las rickettsiosis de las fiebres manchadas (RFM) son un grupo de infecciones provocadas por al menos 14 especies de bacterias del género *Rickettsia*, las cuales tienen como vectores principales garrapatas de la familia Ixodidae [1]. A diferencia de las rickettsiosis del grupo tifus (*R. prowazeki*-agente causal del tifus exantemático y *R. typhi* del tifus murino) y las ocasionadas por *Rickettsia akari* y *Rickettsia felis*, -que son cosmopolitas-, la distribución de las RFM es regional, existiendo agentes propios del viejo y del nuevo mundo. Así, en África y Eurasia se han determinado unas doce especies de RFM capaces de provocar infecciones en humanos, mientras que en América solo se han reportado cinco tipos de rickettsiosis, siendo la provocada por *Rickettsia rickettsii* la más frecuentemente mencionada [1,2].

Rickettsia rickettsii está considerada como el agente infeccioso transmitido por garrapatas más importante en América Latina, lo cual es mediado por el alto porcentaje de mortalidad en casos no tratados [2]. Fuera de los registros de *R. rickettsii*, se tienen reportes de rickettsiosis producidas por *R. akari* en Costa Rica [3] y México [4,5], *R. felis* en México [6] y Brasil [7], *R. massiliae* en Argentina [8] y *R. parkeri* en Uruguay, Argentina [9] y Brasil [10].

En Panamá, las RFM por *R. rickettsii* se conocen por dos periodos de brotes, separados por casi 60 años. El primero afectó a cinco personas entre los años 1940 y 1950, de las cuales dos pacientes murieron [12, 13]; mientras que el siguiente periodo se dio entre 2004-

Revista Médica de Panamá - Digitalizado por Infomedic International - www.RevistasMedicas.org - Derechos reservados.

2008, cuando se reportaron cinco casos, con una mortalidad del 100% [14, 15]. Paralelamente, en este país se han reportado ectoparásitos infectados con *Rickettsia amblyommii* y *R. felis* [16,17.18], en zonas rurales donde posteriormente se encontró evidencia serológica de rickettsiosis en humanos [19].

Con el propósito de brindar nueva información sobre las rickettsiosis en Panamá, se describe un caso posiblemente proveniente del Monumento Natural Barro Colorado (MNBC) y atendido en el Hospital Santo Tomas (HST) de la Ciudad de Panamá.

Descripción del caso. En junio 2012 fue admitida en el Servicio de Urgencias del HST una paciente femenina de 28 años, que acudió a consulta con historia de trece días de cefalea intensa, mialgias, fatiga y malestar general. La paciente refirió ser bióloga y que laboraba como asistente de investigación en el MNBC, donde se había extraído garrapatas del cuerpo en varias ocasiones, pero sin conservarlas para su identificación o posterior análisis. Informó que unos seis días después de la aparición de los primeros síntomas, presentó dolor articular en rodillas, codos, hombros y manos, acompañada de escalofríos. Durante su hospitalización, se registró fiebre y presentó un exantema nodular, eritematoso, en miembros inferiores, que posteriormente se extendió a brazos y tronco; dichos nódulos eran dolorosos a la presión; además, se evidenció que la paciente presentaba una notoria limitación funcional debido a la artralgia.

El hemograma de ingreso mostró leucocitos en 11.500 cel/ml3; neutrófilos en 73.8%, hemoglobina en 14.3g/dL y plaquetas en 322.000. Las pruebas serológicas de Weil-Felix resultaron positivas para la aglutinación de Proteus OXK. Al tercer día de hospitalización se le extrajo una muestra de sangre, para análisis serológico por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Diagnóstico clínico y tratamiento. Por el nexo epidemiológico y los hallazgos clínicos, se consideró el diagnóstico de rickettsiosis, y se le trató con Doxiciclina 100 mg, vía oral, dos veces al día y antiinflamatorios no esteroideos desde el primer día de su ingreso a la sala del HST. Se obtuvo la remisión casi total de síntomas y lesiones a los siete días de iniciado el tratamiento y se le dio de alta. En su control ambulatorio, a los 50 días de hospitalización, la paciente aún continuaba con dolor articular leve, no limitante.

Análisis serológico. La IFI se realizó utilizando antígenos aislados a partir de cepas brasileñas de *R. rickettsii* (Taiacu) y *R. amblyommii* (AC37), los cuales fueron donados por el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica, siguiendo los métodos propuestos por Labruna y colegas [20]. La reacción serológica inició con la dilución inicial de 1:32, seguidos por una serie de diluciones para determinar el título de punto final.

Se observaron títulos IgM de 1/32 para *R. amblyommii* y 1/64 para *R. rickettsii*, además de títulos IgG de 1/128 y 1/512 para *R. amblyommii* y *R. rickettsii*, respectivamente. Dos semanas después de la primera extracción, a la paciente se le tomó una segunda muestra, la cual exhibió elevación en los títulos de IgG de 1/512 para *R. amblyommii* y 1/1024 para *R. rickettsii*, demostrando seroconversión de anticuerpos.

Para descartar el origen doméstico de la transmisión se visitó la vivienda de la afectada, la cual se ubica en el sector dos del corregimiento 24 de Diciembre en Ciudad de Panamá. En la residencia se revisó al perro de la familia, del cual colectaron garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* s.l. y pulgas *Ctenocephalides felis*, las que se utilizaron para establecer la posible circulación de *Rickettsia*; además, se le extrajo 5 ml se sangre, para verificar si el animal había sido infectado con anterioridad. Para la detección molecular se extrajo ADN de pulgas y garrapatas, los cuales fueron analizados por técnicas moleculares, utilizando los iniciadores CS-78 y CS-323, siguiendo lo presentado por Labruna y col. [21].

Estos iniciadores amplifican un fragmento de 421 pb del gen de la citrato sintetasa (gltA), el cual es útil para la determinación de ADN de *Rickettsia* [21]. Se analizó el suero por IFI, siguiendo lo propuesto por Bermúdez y col. [17]. No se obtuvieron amplificados de *Rickettsia* spp., ni seroreacción en las muestras obtenidas del animal. Al consultar con los familiares de la afectada, ninguno manifestó haber tenido síntomas similares a los presentados por la paciente.

Discusión

Los resultados serológicos permiten confirmar una infección de RFM, demostrada por la seroconversión de anticuerpos IgM a IgG. Debido a la alta reactividad cruzada entre las especies de *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas, no fue posible vincular la especie que provocó esta infección. Este hecho es importante al considerar que la presencia de nódulos eritematosos y los valores de plaquetas no son usuales en los cuadros clínicos "clásicos" de *R. rickettsii* en Panamá; no obstante, éstos se asemejan a lo reportado en otras rickettsiosis en América Latina [2].

Revista Médica de Panamá - Digitalizado por Infomedic International - www.RevistasMedicas.org - Derechos reservados.

Lo anterior demuestra la importancia de aplicar métodos que permitan un diagnóstico definitivo en la etapa aguda de infección, siendo las técnicas moleculares las más adecuadas para la determinación a nivel de especie [11,12]. Para esto se hace obligatorio la toma y disposición de sangre completa o una biopsia en el sitio de fijación de las garrapatas, previo al tratamiento con antibióticos.

Por otra parte, en Panamá todas las rickettsiosis se han registrado en pueblos rurales, indicando que la transmisión está ligada a garrapatas de animales domésticos, especialmente *Amblyomma cajennense* s.1. en los primeros brotes [13]. En el presente caso, el antecedente de picaduras de garrapatas en el MNBC, los resultados negativos del estudio doméstico, incluyendo la falta de otros casos en la familia, indican que el origen de la infección estuvo en el MNBC, lo que constituiría el primero proveniente de un área boscosa.

Recientemente se reportó a las garrapatas *Amblyomma tapirellum* y *Haemaphysalis juxtakochi* parasitando humanos en el MNBC, además de citarse a otras seis especies parasitando personas en bosques cercanos [23]. La importancia de estas especies es potencial, ya que no se han vinculado con la transmisión de ninguna especie de *Rickettsia*; no obstante, se han registrado parasitando humanos en distintos países [24,25]. Este caso representa nuevos factores para evaluar al momento de presentarse pacientes con síntomas febriles indeterminados y provenientes de zonas silvestres, descartando no sólo malaria o arbovirus transmitidos por mosquitos, sino también rickettsiosis.

Agradecimientos: A Salim Mattar (Universidad de Córdoba, Colombia) por la revisión de la primera versión del texto y a la Red Iberoamericana de Investigación y Control de Enfermedades Rickettsiales (RIICER-CYTED).

Referencias

[1] Fournier PE, Raoult D 2007. Bacteriology, taxonomy, and phylogeny of *Rickettsia*. In: Raoult D, Parola P. (Eds.), Rickettsial diseases. D. Informa Healthcare, pp 1–14.

[2] Labruna MB 2009. Ecology of *Rickettsia* on South America. Ann NY Acad Sci 1166: 156–166.

[3] Peacock MG, Ormsbee RA, Johnson KM 1971. Rickettsioses of Central America. Am J Trop Med Hyg 20: 941-949.

[4] Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, Peniche-Lara GF, Sulú JE 2009a. Human Rickettsialpox, Southeastern Mexico. Emerg Infect Dis 15: 1665-1667.

[5] Zavala-Castro JE, Zavala-Velázquez JE, del Rosario GM, León JJ, Dzul-Rosado KR 2009 b. A dog naturally infected with *Rickettsia akari* in Yucatan, México. Vector B Zoo Dis 9:345-347.

[6] Zavala-Velázquez J, Laviada-Molina H, Zavala-Castro J, Pérez-Osorio C, Becerra-Carmona G, Ruiz-Sosa J, Bouyer D, Walker D. 2006. *Rickettsia felis*, agent of an emerging infectious disease: report of a new case in Mexico. Arch Med Research 37 (2006) 419–422.

[7] Raoult D, La Scola B, Enea M, Fournier PE, Raoux V, Fenollar F, Galvão M, de Lamballerie X. 2001. A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. Emerg Infect Dis 7: 73-81.

[8] Garcia-Garcia JC, Portillo A, Núñez MJ, Santibáñez S, Castro B, Oteo JA. 2010. Case report: a patient from Argentina infected with *Rickettsia massiliae*. Am J Trop Med Hyg 82:691–2.

[9] Conti-Díaz IA, Morales Filho J, Pacheco RC, Labruna MB. 2009. Serological evidence of *Rickettsia parkeri* as the eiological agent of rickettsiosis in Uruguay. Rev Inst Med Trop 51:337–9.

[10] Romer Y, Seijo A, Crudo F, Nicholson W, Varela-Stokes A, Lash A, Paddock C. 2011. *Rickettsia parkeri rickettsiosis*, Argentina. Emerg Infec Dis 17 (7): 1169-1173.

[11] Spolidorio M, Labruna M, Mantovani E, Brandao P, Richtzenhain L, Yoshinari N. 2010. Novel spotted fever group Rickettsia, Brazil. Emerg Infec Dis 16 (3): 521-523.

[12] Rodaniche EC, Rodaniche A 1950. Spotted fever in Panama; isolation of the etiologic agent from a fatal case. Am J Trop Med Hyg 30: 511-517.

[13] Rodaniche E. 1953. Natural infection of the tick *Amblyomma cajennense* with *Rickettsia rickettsia* in Panama. J Trop Med Hyg 2 (4): 696-699.

[14] Estripeaut D, Aramburú MG, Saéz-Llórens X, Thompson HA, Dasch GA, Paddock CD et al 2007. Rocky Mountain Spotted Fever, Panama. Emerg Infect Dis 13(11): 1763-1765.

[15] Tribaldos M, Zaldivar Y, Bermúdez SE, Samudio F, Mendoza Y, Martinez AA et al 2011. Rocky Mountain spotted fever in Panama: a cluster description. J Infect Dev Ctries 5(10): 737-741.

[16] Bermúdez SE, Eremeeva ME, Karpathy SE, Samudio F, Zambrano ML, Zaldivar Y et al. 2009. Detection and identification of rickettsial agents in ticks from domestic mammals in eastern Panama. J Med Entomol 46(4): 856-861.

Revista Médica de Panamá - Digitalizado por Infomedic International - www.RevistasMedicas.org - Derechos reservados.

[17] Bermúdez SE, Zaldívar YA, Spolidorio MG, Moraes-Filho J, Miranda RJ, Caballero CM et al 2011. Rickettsial infection in domestic mammals and their ectoparasites in El Valle de Antón, Coclé, Panamá. Vet Parasitol 177:134-8.

[18] Bermúdez SE, Miranda RJ, Zaldívar Y, González P, Berguido G, Trejos D et al 2012a. Detección de *Rickettsia* sp. en ectoparásitos de animales domésticos y silvestres de la Reserva Natural Privada Cerro Chucantí y comunidades aledañas, Panamá (2007-2010) Biomédica 32(2): 189-195.

[19] Bermúdez SE, Cirilo Lyons, Gleydis García, Yamitzel Zaldívar, Amanda Gabster, Griselda Arteaga. 2013. Serologic evidence of Rickettsia infection in human from three localities in Panama. Biomédica 33 (Supl. 1): 31-37. Doi: http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.831

[20] Labruna M, Pacheco R, Richtzenhain L, Zsabó M 2007. Isolation of *Rickettsia rhipicephali* and *Rickettsia bellii* from *Haemaphysalis juxtakochi* ticks in the States of Sao Paulo, Brazil. Appl Envirom Microbiol 73 (3): 869-873.

[21] Labruna MB, Whitworth T, Bouyer DH, Mcbride J, Camarago LM, Camargo EP 2004. *Rickettsia bellii* and *Rickettsia amblyommii* in *Amblyomma* ticks from the State of Rondonia, Wester Amazon, Brazil. J Med Entomol 41: 1073-1081.

[22] Hidalgo M, Miranda J, Heredia D, Zambrano D, Vesga J, Lizarazo D, Mattar S, Valbuena G. 2011. Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 106 (1): 117-118.

[23] Bermúdez SE, Castro A, Esser H, Liefting Y, García G, Miranda R. 2012b. Ticks (Ixodida) on humans from central Panama, Panama (2010-2011). Exp Applied Acarol 58 (1): 81-881. DOI 10.1007/S10493-012-9564-7.

[24] Fairchild G, Kohls G, Tipton V. 1966. The ticks of Panama. En: W. Wenzel and V. Tipton (eds) Ectoparasites of Panama. Field Museum of Natural History, Chicago, Il, USA. Pp 167-219.

[25] Guglielmone A, Estrada-Peña A, Keirans J, Robbins R. 2003. Ticks (Acari: Ixodida) of the Neotropical zoogeographic region. ICTTD-2. Houten, Ne. 173 pp.